

ТОРМОЖЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Для нормальной жизнедеятельности организма процессы торможения в иммунной системе так же необходимы, как и процессы её активации. Поясним на нескольких примерах: после уничтожения и выведения патогена из организма иммунный ответ естественным образом останавливается — развивается **супрессия иммунного ответа**, а иммунный ответ на собственные ткани организма предотвращает **иммунная толерантность**. Наконец, чрезвычайно важно торможение иммунной системы и при таких антропогенных вмешательствах, как **трансплантация** органов и тканей. Ключевые роли в торможении иммунной системы принадлежат двум механизмам: ингибирующим межклеточным взаимодействиям и апоптозу.

АПОПТОЗ

Апоптоз (от греч. *apoptosis* — листопад) — программированная (регулируемая) гибель клеток путём деградации её компонентов, включая конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК, с последующим фагоцитозом макрофагами. Необходимые для апоптоза гены («программа смерти») есть в каждой клетке, но их транскрипция начинается только при получении клеткой сигнала к апоптозу. Различают три типа апоптоза: естественный (терминальная дифференцировка клеток, ремоделирование тканей, эмбриогенез), индуцированный и «старческий». Апоптоз не является единственным типом гибели клеток, различные типы которой перечислены в табл. 9-1.

• Апоптоз в иммунной системе

- В иммунной системе апоптоз развивается при удалении аутореактивных клонов иммунокомпетентных клеток, регуляции численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждении генома клеток.
- Аномально повышенная устойчивость (резистентность) клеток к апоптозу играет важную роль в патогенезе аутоиммунных нарушений и злокачественных новообразований за счёт подавления процесса гибели дефектных и мутантных клеток: например, при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме угнетён апоптоз лимфоцитов, что вызвано мутацией гена, кодирующего «рецептор смерти» — гликопротеин Fas.
- Аномально повышенная гибель клеток путём апоптоза сопровождается острыми (инфекционные заболевания, ишемические повреждения), а также ряд хронических патологий (нейродегенеративные заболевания, синдром приобретённого иммунодефицита).

Таблица 9-1. Различные типы гибели клеток

Тип	Зависимость от активации каспаз	Подтип	Механизм
Незапрограммированная		Онкоз/некроз	Гибель клеток/тканей под воздействием интенсивного внешнего воздействия или гипоксии
		Энтоз	Клеточный каннибализм. Иницируется при нарушении прикрепления клеток к межклеточному матриксу. Одна клетка поглощается другой и переваривается в лизосомальных компартментах
Запрограммированная	Обусловленная каспазами	Митохондриальный апоптоз	Основной тип апоптоза. Иницируется выходом митохондриальных белков (включая прокаспазы) в цитоплазму за счет повышения проницаемости мембран митохондрий. В результате образуется апоптосома, активирующая эффекторные каспазы
		Рецепторный апоптоз	Запускается после связывания лигандов с рецепторами смерти (DR). Сигнальный каскад ведет к образованию комплекса DISC. Он активирует иницирующие каспазы, которые в свою очередь активируют эффекторные каспазы
		Пироптоз	Провоспалительная гибель клеток, индуцируется каспазой-1 и приводит к лизису клетки с выделением активных форм ИЛ-1
		Аноикис	Индуктируется при нарушении прикрепления клеток к межклеточному матриксу и осуществляется как через рецепторный, так и митохондриальный пути
		Корнификация	Гибель клеток внешнего слоя эпидермиса с образованием защитного барьера из содержимого кератиноцитов
	Не обусловленная каспазами	Митохондриальный апоптоз, не зависящий от каспаз	Осуществляется АИФ даже в присутствии химических ингибиторов каспаз
	Митотическая катастрофа	Процесс инициируется aberrantным митозом, несвоевременной конденсацией хромосом, нарушением сегрегации хромосом и повреждением ДНК	
	Аутофагия	Процесс самопереваривания клетки, когда собственные органеллы и белки перевариваются в лизосомах	

Окончание табл. 9-1

Тип	Зависимость от активации каспаз	Подтип	Механизм
		Нетоз	Поэтапный процесс самоубийства нейтрофилов, приводящий к перфорации клеточной мембраны с последующим высвобождением из клетки хроматина. В результате во внеклеточном пространстве образуется структура неспецифической защиты от микроорганизмов — NET (<i>Neutrophil Extracellular Trap</i> — нейтрофильная внеклеточная ловушка)
		Парганатоз	Запускается при блокировке классического пути активации апоптоза и характеризуется избытком активности фермента PARP1. Это сопровождается истощением запаса АТФ и NAD ⁺ и приводит к фрагментации хроматина
		Некроптоз	Особый механизм апоптоза, запускаемый сигналом с TNFR1. В этом случае белок TRADD рекрутирует не прокаспазу 8, а киназу RIPK1, которая формирует некрсомому из микротрубочек

- В иммунной системе известны рецепторы, связывание которых с лигандами индуцирует апоптоз в клетке-носителе рецептора.
- ✦ **Рецепторы DR** (*Death Receptor*), относящиеся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR). Известно 5 разновидностей молекул группы DR. Их лигандами являются мембранные или растворимые молекулы семейства фактора некроза опухоли.
- ✦ **Fas** (CD95, DR1), лиганд которого — FasL — экспрессирован на ДК тимуса и индуцирует апоптоз тимоцитов при негативной селекции. Тот же лиганд присутствует на мембране ЦТЛ и естественных киллеров и вызывает гибель клеток-мишеней.
- ✦ **TNFR1** (*TNF Receptor-1*, CD120a, DR2) — рецептор типа 1 для фактора некроза опухоли (TNF α).
- ✦ **TNFR2** (*TNF Receptor-2*, CD120b) — рецептор типа 2, который связывает как TNF α , так и LT α .
- ✦ **DR3-DR6**. Их лигандами являются: TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) — для DR4 (TRAIL1R) и DR5 (TRAIL2R), TL-1A и Tweak (*TNF-related weak inducer of apoptosis*) — для DR3 и N-APP — для DR6.
- ✦ **p75NTR** (NGFR — *Nerve Growth Factor Receptor*) — низкоаффинный рецептор к нейротрофинам. Участвует в регуляции как роста, так и апоптоза нейронов. Вызывает апоптоз по пути, не зависящему от активации каспаз.

- ✧ **EDAR** (*EctoDysplasin A Receptor*) — рецептор для эктодисплазина A1. Играет роль в эмбриональном развитии. Вызывает апоптоз по пути, не зависящему от активации каспаз.
- ✧ Также существуют «мнимые» рецепторы смерти (*Decoy Receptors*) — DcR1, DcR2 и DcR3. Они конкурируют с рецепторами смерти за связывание лигандов, но сигналы внутрь клеток не проводят.
- ✧ **CD30** на тимоцитах или Т-лимфоцитах. Эта молекула тоже участвует в негативной селекции, связываясь с лигандом CD30L на эпителии и ДК мозговой зоны тимуса.
- ✧ **Ядерный рецептор для глюкокортикоидов**, индуцирующих апоптоз тимоцитов при позитивной селекции в тимусе и, вероятно, апоптоз активированных лимфоцитов в периферических тканях.
- **Факторы транскрипции**, образующиеся при активации лимфоцитов, — AP-1, NFAT — способствуют экспрессии рецепторов, индуцирующих апоптоз, что приводит к гибели лимфоцитов после выполнения ими своих функций. Этот феномен получил название «индуцированной активацией смерти клеток» (AICD — *Activation-Induced Cell Death*).
- **Гены, продукты которых предотвращают апоптоз:** Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, ALG-3 и др. Транскрипция этих генов происходит при получении клеткой «сигнала на выживание». Для В-лимфоцитов таким сигналом служит связывание BCR с антигеном, для тимоцитов — удовлетворительное связывание TCR с МНС при позитивной селекции, для периферических Т-лимфоцитов — постоянное узнавание эндогенных пептидов в комплексе с МНС.
- **Макрофаги и ДК** сорбируют и поглощают апоптозные тельца с помощью интегринов, молекул CD36 и рецепторов-«мусорщиков», а затем разрушают их содержимое до мелких метаболитов. При этом ДК способны экспрессировать на мембране комплексы этих метаболитов с молекулами МНС-I и МНС-II — это лежит в основе развития иммунного ответа на собственные повреждённые ткани и тканевые антигены чужеродных трансплантатов.

В зависимости от механизмов запуска выделяют митохондриальный (эндогенный) и рецепторный (экзогенный) апоптоз. Развитие или защита от апоптоза определяется балансом про- и противоапоптотических факторов семейства Bcl-2 в мембранах митохондрий (рис. 9-1). Bcl-2 и Bcl-xL являются противоапоптотическими факторами, постоянно связанными с мембранами митохондрий, а Bax, Bim, Bik, Bak и т. д. — проапоптотическими факторами, способными циркулировать в цитоплазме. Включение программы митохондриального апоптоза индуцируется определёнными сигналами из цитоскелета, в результате чего проапоптотические факторы релокализуются, димеризуясь с молекулой Bcl-2 в митохондриальной мембране и нейтрализуют её антиапоптотический потенциал. Проапоптотические факторы формируют димеры, образующие пору в митохондриальной мембране, через которую из митохондрии в цитозоль поступает цитохром С, прокаспазы 2, 3, 9 и фактор, индуцирующий апоптоз (AIF — *Apoptosis Inducing Factor*). AIF обладает способностью вы-

зывать эффекторную фазу апоптоза вне зависимости от каспаз. Араф-1 (*Apoptotic peptidase activating factor 1*) связывает цитохром С, и к этому комплексу подсоединяется димер прокаспазы 9. Формирующаяся надмолекулярная структура называется апоптосомой. В составе апоптосомы прокаспаса 9 превращается в активную каспазу 9 путём аутокаталитического отщепления N-концевого участка.

Каспазы — это сериновые протеазы, разрывающие полипептидную связь после остатка Asp (отсюда их название). Выделяют инициаторные и эффекторные каспазы. Каспаза 9 относится к инициаторным каспазам. Она, как и другие инициаторные каспазы, отщепляет фрагменты эффекторных каспаз (чаще всего каспазы 3), переводя их в активную форму. Митохондриальная форма апоптоза играет основную роль в процессах морфогенеза, в том числе при положительной селекции Т-лимфоцитов.

Запуск апоптоза под влиянием внешних факторов (рецепторный апоптоз) обеспечивают рецепторы DR (от *Death Receptor*) — рис. 9-2. Следует отметить, что все рецепторы DR за исключением Fas могут также вызывать активацию NF-κB (индукция пролиферации и выживания). Рецепторы DR в цитоплазматической части содержат домен смерти DD (*Death Domain*), активация которого и запуск апоптотического сигнала происходят при тримеризации рецептора, вызываемой связыванием лигандов. Тримеризация рецепторов и их внутриклеточных DD придаёт последним способность образовывать

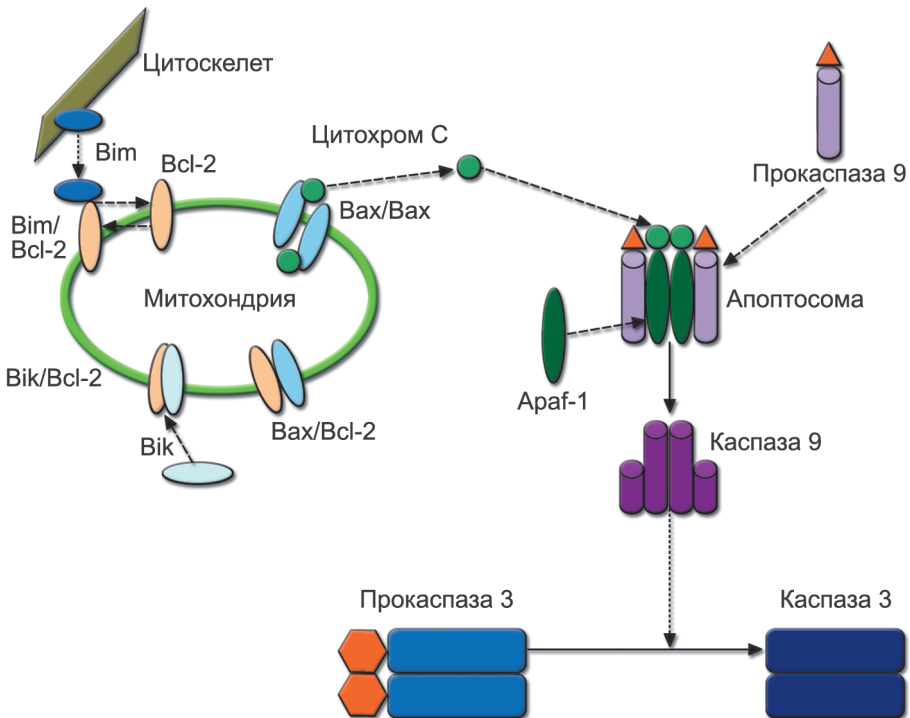


Рис. 9-1. Митохондриальный механизм запуска апоптоза. Пояснения см. в тексте

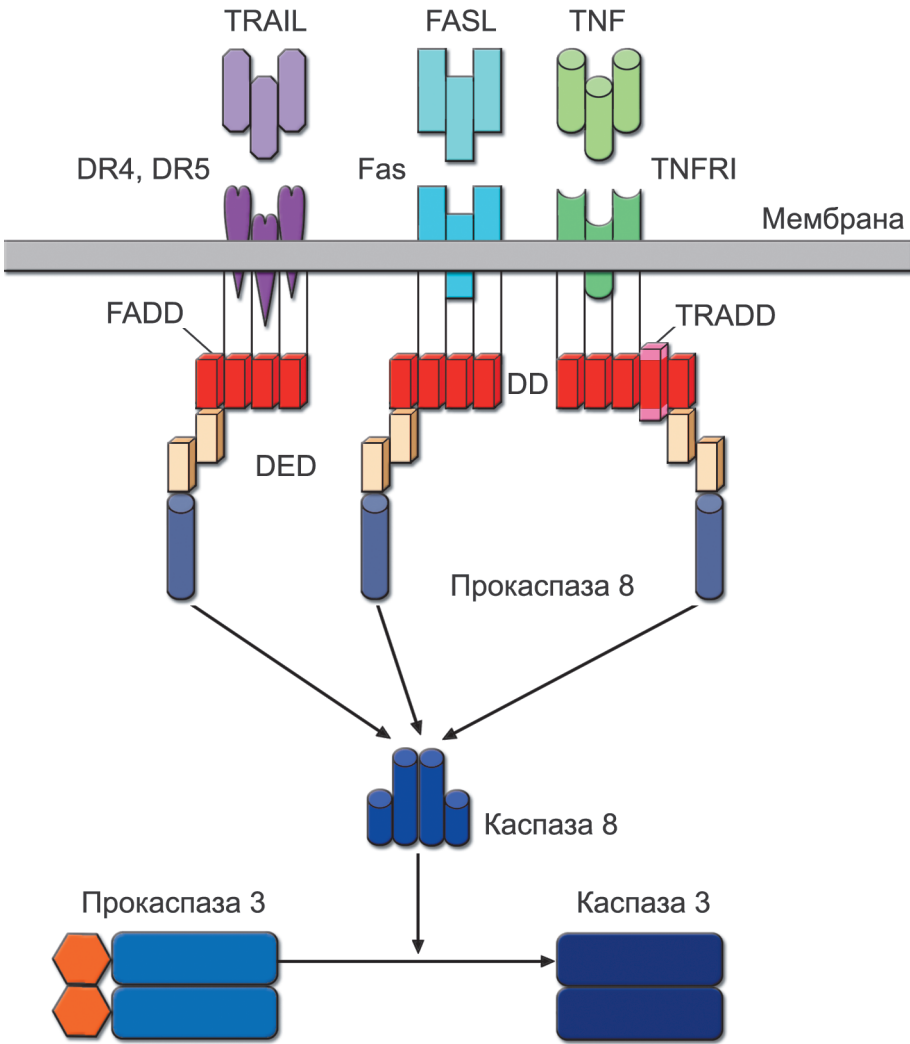


Рис. 9-2. Рецепторный механизм запуска апоптоза. Пояснения см. в тексте

так называемый «сигнальный комплекс». В случае рецепторов Fas и TRAIL это DISC (*Death Initiating Signaling Complex*), образуемый при взаимодействии с гомологичным DD-доменом цитоплазматического адаптерного белка FADD (*Fas-Associated Death Domain protein*). В случае рецептора TNFR1, чтобы сформировать сигнальный комплекс 1 и обеспечить связывание с белком FADD, необходимо вначале рекрутировать белок TRADD (*TNF-Related Death Domain protein*). FADD кроме DD-домена также содержит эффекторный DED-домен (*Death Effector Domain*), который приобретает сродство к гомологичному участку некоторых инициаторных прокаспаз, в типичном случае — прокаспазы 8 (а также каспазы 10). Связывание этих молекул приводит к аутокаталитическому отщеплению от каспазы 8 гомолога DED и формированию активной

каспазы 8, способной активировать каспазу 3 и другие эффекторные каспазы. В некоторых клетках каспаза 8 может также запускать митохондриальный путь апоптоза через активацию фактора Bid.

Каспаза 3 и другие эффекторные каспазы имеют многочисленные молекулы-мишени, локализующиеся в ядре и цитоплазме. Расщепление этих мишеней определяет многообразные изменения морфологии и функции клетки, которые проявляются в процессе апоптоза. Основной мишенью эффекторных каспаз является iCAD (*inhibitor of Caspase-Activated DNase*) — ингибитор $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}$ -зависимой эндонуклеазы CAD (*Caspase-Activated DNase*) (рис. 9-3). iCAD образует неактивный комплекс с CAD. После протеолиза iCAD актив-

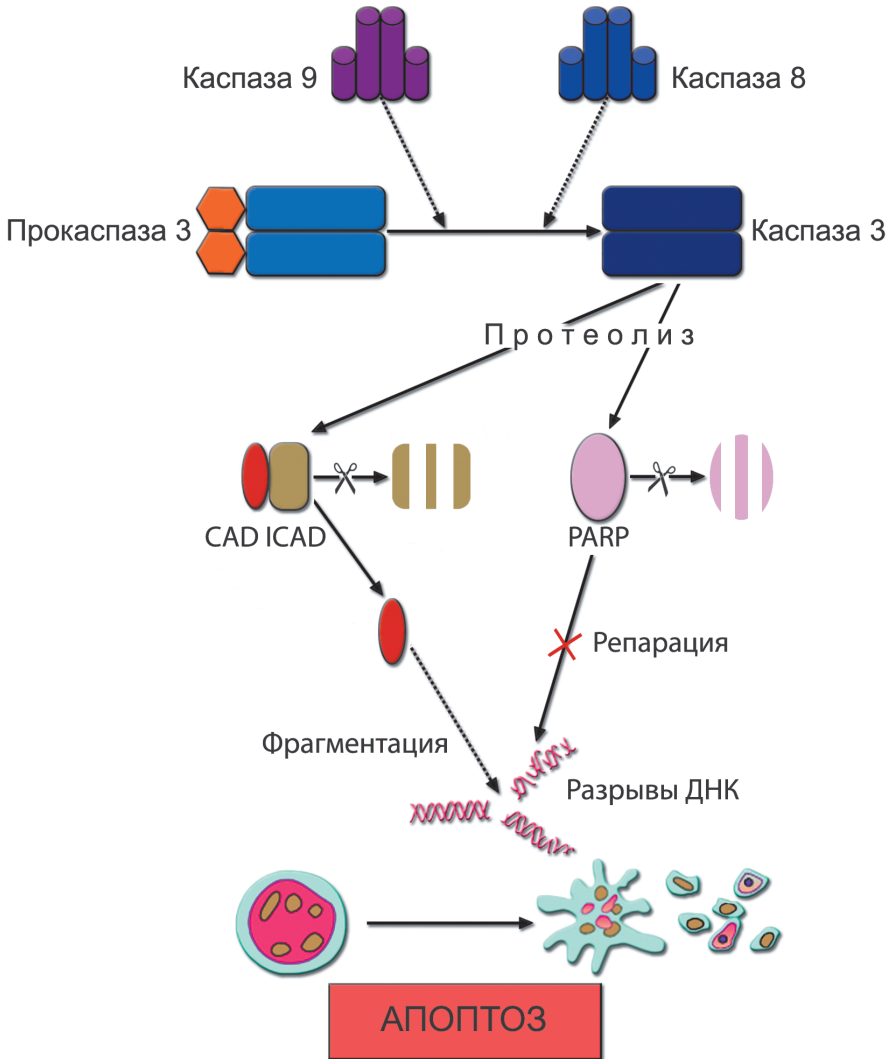


Рис. 9-3. Эффекторная фаза апоптоза. Пояснения см. в тексте

ный фермент высвобождается и обуславливает разрывы ДНК между нуклеосомами. Кроме того, каспаза 3 расщепляет и тем самым инактивирует PARP-1 (*Poly ADP-Ribose Polymerase 1*— поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1), играющую важную роль в репарации повреждений ДНК. Конечным результатом многообразных изменений в клетке является её гибель, как полагают, наступающая в результате истощения энергетических ресурсов, которые тратятся на неэффективную репарацию разрывов ДНК. Гибель по механизму апоптоза проявляется в сморщивании клетки, конденсации хроматина, образовании отростков клеточной мембраны и, наконец, фрагментации ядра и всей клетки с образованием апоптотических телец.

Рецепторная форма апоптоза свойственна зрелым лимфоцитам при их взаимодействии с лигандами апоптоза, локализующимися на активированных клетках, а также с антигеном, цитокинами и т.д. Рецепторный апоптоз реализуется при отрицательной селекции тимоцитов и незрелых В-клеток.

В табл. 9-1 описаны различные типы гибели клеток.

СУПРЕССИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Супрессия иммунного ответа в норме развивается по мере элиминации антигенов из организма. Элиминация антигенов означает устранение исходного причинного фактора активации лимфоцитов через TCR и BCR, в результате новые (наивные) лимфоциты становятся «нечем» активировать.

Супрессия лимфоцитов

- **Терминально дифференцированные лимфоциты** имеют ограниченное время жизни и погибают по механизму апоптоза, «отработав» свою программу. В таких лимфоцитах снижается экспрессия генов, защищающих лимфоцит от апоптоза на время иммуногенеза, но экспрессируются индуцирующие апоптоз рецепторы, а именно: молекула Fas (CD95), рецепторы для глюкокортикоидов и ФНО α . Следовательно, глюкокортикоидные гормоны, ФНО α и FasL в определённое время от начала развития иммунного ответа становятся факторами физиологической иммуносупрессии.
- **Механизмы торможения.** Известно несколько конкретных механизмов торможения активности лимфоцитов.
 - **Т-лимфоциты-регуляторы.** В первую очередь это активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), продуцирующих значительные количества иммуносупрессорных цитокинов — ИЛ-10 и ТФР β .
 - **Th1-лимфоциты** подавляют активированные В-лимфоциты той же специфичности через взаимодействие FasL—Fas.
 - **ИЛ-4 и ИЛ-13**, продуцируемые тучными клетками, CD4⁺/CD8⁻ Т-лимфоцитами, а также дифференцированными Th2-клетками, подавляют дифференцировку Th1 из Th0.
 - **ИФН γ** — продукт дифференцированных Th1-лимфоцитов — угнетает дифференцировку Th2 из Th0.
 - **IgG-антитела**, при достижении определённых концентраций в жидких средах организма через специальный ингибирующий рецептор

Fc γ RIIIb, экспрессированный на дифференцированных В-лимфоцитах, подавляют биосинтез иммуноглобулинов в данном лимфоците и его дифференцировку в плазматическую клетку. В клинической практике это явление используют для профилактики резус-конфликта: если резус-отрицательной женщине ввести антирезус-антитела до того, как эритроциты плода успеют попасть в кровь матери, иммунный ответ матери на резус-антиген будет подавлен.

- **«Аутокиллеры».** В организме образуются особые Т-лимфоциты-киллеры с признаками НК-клеток, на которых экспрессировано много Fas-лиганда. Связывая Fas на активированных Т-лимфоцитах, эти «аутокиллеры» индуцируют апоптоз активированных Т-лимфоцитов.
 - Таких «аутокиллеров» много в печени. Вероятно, их природная роль — ликвидировать приносимые с кровью воротной вены лимфоциты, активированные в тканях кишечника пищевыми антигенами.
 - Печень как иммуносупрессорный орган. В печени локализовано большинство всех естественных киллеров организма, причём преобладает одна из двух больших субпопуляций НК-клеток, а именно CD56^{high} CD16⁻, тогда как в крови и красной пульпе селезёнки преобладают естественные киллеры с фенотипом CD56^{low} CD16⁺.
 - На НК-клетках печени экспрессировано много Fas-лиганда, а на клетках эндотелия синусоидов печени — особого лектина, называемого галектин-1, который, возможно, тоже служит индуктором апоптоза активированных лимфоцитов. Не исключено, что это объясняет неотторжение чужеродных трансплантатов печени.
 - **Ингибирующие рецепторы.** Известно не менее 22 мембранных молекул, функционирующих как негативные корецепторы, т.е. способных подавлять активацию клетки, вызванную через другие рецепторы. Эти негативные корецепторы связаны со всеми рецепторами факторов роста, а также обнаружены при рецепторах гормонов (например, инсулина), взаимодействующих внутри клетки с тирозинкиназами. В цитоплазматической части ингибиторные рецепторы содержат от 1 до 4 тирозинсодержащих аминокислотных ингибирующих последовательностей ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif*). Связывание этими рецепторами соответствующих лигандов приводит к фосфорилированию тирозинов с последующим рекрутированием цитоплазматических фосфатаз SHP-1, SHP-2 и SHIP-1. Эти фосфатазы дефосфорилируют и тем самым деактивируют различные белки, участвующие в проведении сигналов с активирующих рецепторов. В дополнение к ITIM многие ингибиторные рецепторы содержат сигнальные последовательности из 6 аминокислот ITSM (*Immunoreceptor Tyrosin-based Switch Motives* — тирозинсодержащие переключающие мотивы в иммунорецепторах). В зависимости от обстоятельств, эти последовательности могут рекрутировать как ингибиторные, так и активационные молекулы. В дополнение к вышеуказанному механизму действия ингибирующих рецепторов, некоторые из них, например

CTLA-4, конкурируют с CD28 за связывание активационных лигандов CD80 и CD86, тем самым уменьшая костимуляторный активационный сигнал.

- **PIR-B** (*Paired Immunoglobulin-like Receptor* — парные иммуноглобулиноподобные рецепторы В-лимфоцитов) на В-лимфоцитах мыши,
- PD-1** (*Programmed cell Death* — запрограммированная смерть клетки, CD279) и **CTLA-4** (*Cytotoxic T-lymphocyte Associated protein* — белок, ассоциированный с ЦТЛ, CD152) на Т-лимфоцитах связаны с ингибиторными фосфатазами SHP-1 и SHP-2, блокирующими активацию киназ семейства Тес и фосфолипазы PLC γ .
- **KIR** (*Killer cell Immunoglobulin-like Receptor* — иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров). Рецепторы семейства KIR на ЦТЛ и NK-клетках человека распознают молекулы МНС-I и подавляют тот или иной тип цитотоксичности.
- **Fc γ RIIB-1/2** на В-лимфоцитах и лейкоцитах миелоидного ряда распознают комплексы IgG с антигеном и подавляют образование антител и активацию лейкоцитов.
- На В-лимфоцитах есть ещё один ингибирующий рецептор — CD22. Это димерная молекула семейства лектинов, экспрессируемая только зрелыми В-лимфоцитами.

В табл. 9-2 приведена краткая характеристика некоторых ингибирующих рецепторов.

Таблица 9-2. Ингибирующие рецепторы лимфоцитов

Рецептор	Экспрессия	Мотивы	Ассоциированные фосфатазы	Лиганды
Fc γ RIIB (CD32)	В-лимфоциты, миелоидные клетки, тучные клетки	1 ITIM	SHP-1, SHIP-2	Иммунный комплекс с IgG
Семейство SIGLEC (CD22, CD33)	Все гемопоэтические клетки	1–4 ITIM, 1 ITSM	SHP-1, SHP-2	Сиаловая кислота
PIR-B	В-лимфоциты, миелоидные клетки мышь	3 ITIM (1 не функциональный)	SHP-1, SHP-2	HLA-G
CTLA-4 (CD152)	Т-лимфоциты	Другого типа	SHP-1, SHP-2	CD80, CD86
PD-1 (CD279)	Активированные Т- и В-лимфоциты, NK	1 ITIM, 1 ITSM	SHP-1, SHP-2	PD-L1, PD-L2, CD80
BTLA (CD272)	Т- и В-лимфоциты, ДК	1 ITIM, 1 ITSM	SHP-2	TNFRSF14
LAG-3 (CD223)	Активированные Т-лимфоциты, Treg, NK	Другого типа	-	МНС-II

Окончание табл. 9-2

Рецептор	Экспрессия	Мотивы	Ассоциированные фосфатазы	Лиганды
LAIR-1 (CD305)	T- и B-лимфоциты, моноциты, ДК	2 ITIM	SHP-1, SHP-2	Коллаген
CD200R	Базофилы, тучные клетки, ДК, нейтрофилы, T-клетки, макрофаги	Другого типа	-	CD200
TIGIT	T-лимфоциты, НК	2 ITIM	-	CD155
MAFA	Миелоидные клетки, тучные клетки крыс , НК- и T-клетки человека и мыши	1 ITIM	SHP-1	Кадгерины
Grp49B1	Тучные клетки, НК мыши , нейтрофилы, T-клетки, макрофаги	2 ITIM	SHP-1, SHP-2	Интегрин $\alpha_v\beta_3$
CD72	B-лимфоциты	2 ITIM	SHP-1	CD100
PECAM-1 (CD31)	Эндотелиальные клетки, миелоидные клетки, тромбоциты, T-лимфоциты, НК	1 ITIM	SHP-1, SHP-2	CD38, интегрин $\alpha_v\beta_3$
CAECAM (CD66)	Все гемопоэтические клетки, эпителиальные клетки	2 ITIM	SHP-1, SHP-2	CD66
PILRa	Миелоидные клетки	2 ITIM	SHP-1, SHP-2	Сиалированные белки, включая CD99
SIRPa (CD172a)	Макрофаги, моноциты, ДК, нейроны	2 ITIM	SHP-1, SHP-2	CD47, SP-A, SP-D
CD94-NKG2A (CD159a)	НК, CD8 ⁺ T-лимфоциты	2 ITIM	SHP-1, SHP-2	HLA-E
KIR (CD158)	НК, CD8 ⁺ T-лимфоциты человека	2 ITIM	SHP-1	HLA-A,B,C
Ly49A-1	НК, CD8 ⁺ T-лимфоциты мыши	1 ITIM	SHP-1, SHP-2	MHC-I

Супрессия лейкоцитов

Супрессия лейкоцитов достигается теми же двумя путями, что и в случае лимфоцитов: апоптозом и подавлением их активности при помощи сигналов через определённые рецепторы.

- Самые короткоживущие лейкоциты — **нейтрофилы**. Они погибают физиологическим апоптозом через 4–12 ч после выхода из костного мозга

в циркуляцию. В очагах воспаления в тканях нейтрофилы погибают ещё быстрее.

- **Эозинофилы и базофилы** погибают вскоре после дегрануляции.
- Другие клетки, особенно **тканевые макрофаги**, живут несколько дольше. Именно поэтому для них (по крайней мере, макрофагов и тучных клеток) существуют биологические механизмы подавления активности. Однако после активного проявления деструктивной функции такие клетки тоже погибают и заменяются новыми, мигрировавшими из кровотока: в случае макрофагов — это моноциты, в случае тучных клеток — предшественники тучных клеток.

Известно несколько **факторов и механизмов** подавления активности лейкоцитов.

- **ИЛ-10**, продуцируемый дифференцированными естественными регуляторными Т-лимфоцитами и М2-макрофагами, подавляет активность М1-макрофагов.
- **ИЛ-4/STAT6** индуцирует в макрофагах биосинтез антагониста рецептора для ИЛ-1 (IL1RA).
- **Ингибирующие рецепторы.** На тучных клетках выявлено, по крайней мере, 3 ингибирующих рецептора. Один из них у мышей — gp49V1, лигандом которого служит интегрин $\alpha_v\beta_3$. Второй — уже известный по В-лимфоцитам Fc γ RIIB, связывающий иммунные комплексы антиген–IgG. Третий — MAFA (*Mast cell-Associated Function Antigen*), впервые идентифицирован на тучных клетках крысы. Лигандом для MAFA являются молекулы адгезии кадгерина, и этот рецептор конститутивно ассоциирован в мембране клетки с Fc ϵ RI — высокоаффинным активирующим рецептором для IgE.

ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Иммунная толерантность — отсутствие активации лимфоцитов (и следовательно, выработки ими эффекторных молекул) при наличии доступного специфичного антигена. В природе толерантность лимфоцитов как отсутствие ответа на доступный антиген нужна только по отношению к антигенам собственных неповреждённых тканей организма.

- Следует отличать иммунную толерантность от супрессии уже состоявшегося иммунного ответа:
 - **супрессия** — продуктивная активация клона начинается, реализуется, затем подавляется;
 - **толерантность** — продуктивной активации антигенспецифичного клона лимфоцитов не происходит.

Механизмы супрессии и толерантности одинаковы — апоптоз и подавление внутриклеточного метаболизма сигналами с ингибирующих рецепторов, однако эти механизмы реализуются на разных этапах лимфопоэза и иммуногенеза лимфоцитов.

- **Делеция клона.** Делеция аутореактивных клонов на стадии лимфогенеза приводит к установлению центральной толерантности. По механиз-

му делеции клона, т.е. путём апоптоза лимфоцитов, связавших антиген, происходят элиминация аутореактивных В-лимфоцитов в костном мозге и негативная селекция тимоцитов в тимусе.

- **Анергия клона.** Анергией клона называют отсутствие полной активации лимфоцитов, распознавших антиген, но не получивших при этом полноценных костимуляторных сигналов. Это один из основных механизмов развития периферической толерантности лимфоцитов после их выхода из центральных органов иммунной системы в периферические для прохождения иммуногенеза. Анергия, вероятно, имеет несколько разных механизмов реализации.

Продуктивная активация аутореактивного лимфоцита может развиваться, если он распознаёт комплексы собственных пептидов со «своими» МНС и получает дополнительный сигнал от корцепторов при взаимодействии с активированной АПК. Сверхпороговый уровень экспрессии костимулирующих молекул достигается только при внешней стимуляции АПК, наиболее очевидный фактор которой — воспаление покровных тканей, повреждённых внедрившимся внешним патогеном (в естественных условиях — инфекционным). Таким образом, если организм не травмирован и инфекция не индуцировала развитие воспаления, **иммунная толерантность** лимфоцитов к собственным антигенам — единственно возможное их состояние.

Трансплантация

Трансплантацией называют пересадку тканей или органов, изъятых из одного организма (донора), во внутреннюю среду другого организма (реципиента). Если трансплантацию проводят между организмами одного вида, то это **аллотрансплантация**, а антигены трансплантата — **аллоантигены**, реакция иммунной системы — **ответ на аллоантигены**. Если же трансплантацию проводят между организмами разных видов, то это **ксенотрансплантация**.

ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

Трансплантация может быть успешной только при развитии иммунной толерантности организма-реципиента к антигенам трансплантата (на практике это достигается путём медикаментозной иммуносупрессии со всеми её побочными эффектами), в противном случае на тех или иных сроках после операции происходит отторжение пересаженных тканей.

- **Сверхострое отторжение** происходит во время или вскоре после операции. При этом развивается окклюзия кровеносных сосудов, связывающих трансплантат с организмом реципиента. Это происходит, если реципиент уже был иммунизирован антигенами донора (или антигенами, перекрёстно реагирующими с антигенами донора) и в крови реципиента есть достаточное количество антител к антигенам стенок сосудов или клеток крови донора. Эти антитела немедленно связываются со стенкой сосудов трансплантата, активируют комплемент и систему коагуляции крови, что приводит к быстрому тромбозу сосудов и выключению органа из кровотока.

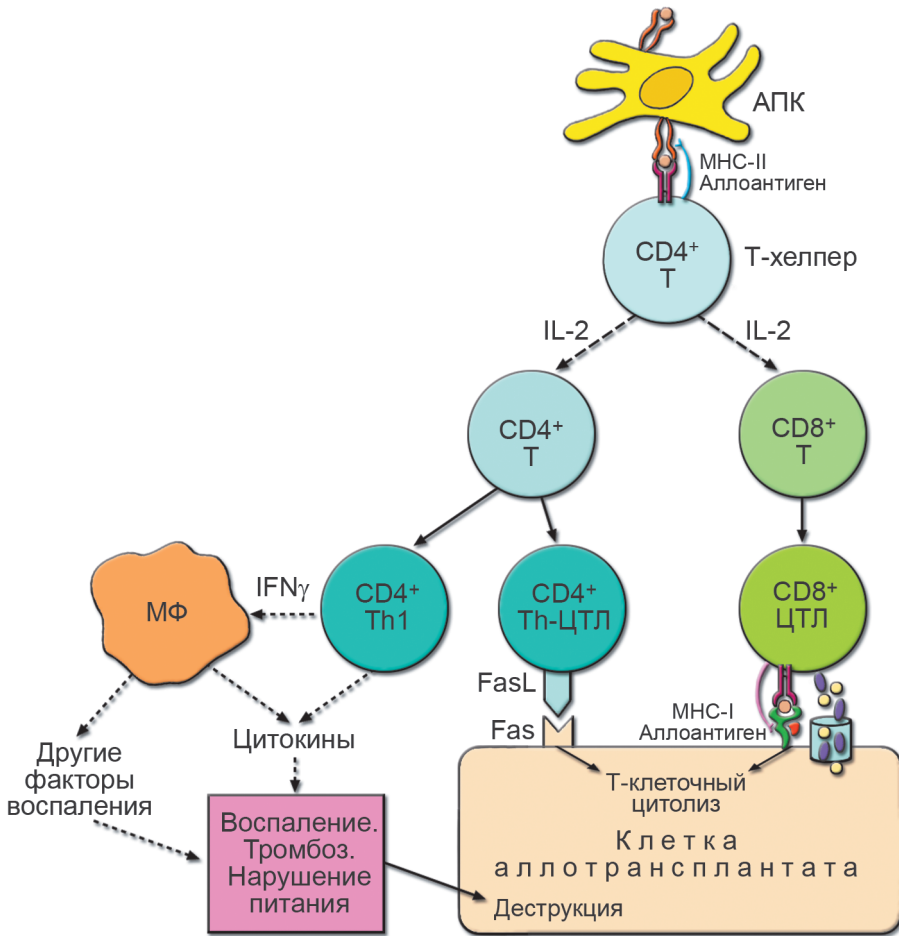


Рис. 9-4. Клеточные факторы и механизмы отторжения трансплантата. Th-ЦТЛ — это CD4⁺ Т-клетки с цитотоксическим фенотипом. Сплошные стрелки обозначают последующую дифференциацию одной клетки в другую. Стрелки с пунктиром — секретируемые цитокины, воздействующие на другие клетки. Мелкая красная структура — β2-микроглобулин. А цилиндрическая структура рядом схематично показывает проникновение перфорина (мелкие фиолетовые овалы) с гранзимами (мелкие жёлтые кружочки)

- **Острое отторжение** — нормальный первичный иммунный ответ на трансплантат при отсутствии медикаментозной иммуносупрессии. В разрушение трансплантата могут быть вовлечены все известные эффекторные механизмы иммунного ответа — антителозависимые (антителозависимая клеточная цитотоксичность, активация комплемента иммунными комплексами и др.) и антителонезависимые (CD8⁺ ЦТЛ; Th1-клетки, активируют макрофаги, индуцируя ГЗТ; Th2-клетки активируют эозинофилы посредством продуцируемого ими ИЛ-5).

- **Отсроченное отторжение** по эффекторным механизмам аналогично острому, однако в результате эффективной иммуносупрессии индукция иммунного ответа откладывается на несколько лет.

В отторжении аллогенного трансплантата участвуют практически все механизмы адаптивного иммунитета (рис. 9-4). Основными эффекторами отторжения являются клеточные факторы. $CD8^+$ Т-клетки, которые обычным путём дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), вызывают гибель клеток трансплантата преимущественно по механизму перфоринзависимого и Fas-индуцированного цитолиза. $CD4^+$ Т-клетки участвуют в отторжении с помощью двух групп механизмов. Одна из них включает индукцию гибели клеток трансплантата по механизму Fas- и ФНО-зависимого апоптоза. Вторая группа объединяет действие различных факторов воспаления, развивающегося в трансплантате вследствие развития Th1-клеток и активации с их участием макрофагов. Причиной гибели при этом в первую очередь является нарушение питания трансплантата, вызванное изменением микроциркуляции и развитием тромбозов, а также прямое действие цитокинов, ферментов и других факторов, выделяемых в очаге воспаления.

Роль антител в отторжении трансплантата заведомо второстепенна. Связываясь с антигенами трансплантата, антитела блокируют их, не давая возможности проявиться клеточным механизмам защиты. Привлечение в качестве эффекторных агентов факторов комплемента при этом невозможно в связи с активностью на аллогенных (как и на сингенных) клетках системы контроля комплемента, немедленно разрушающих связанные факторы комплемента. В то же время иммунные комплексы, образующиеся при соединении антител с мембранными антигенами трансплантата, могут привлечь клеточные эффекторные механизмы, основанные на распознавании Fc-частей молекул антител. В роли эффекторных клеток-киллеров могут выступать FcR^+ -клетки — НК-клетки и макрофаги. Такие реакции обозначают как антителозависимый клеточный цитолиз.

Трансплантация костного мозга. Особый случай — пересадка костного мозга или органов и тканей, содержащих много профессиональных АПК. На этих клетках присутствуют все коstimуляторные молекулы, необходимые и достаточные для продуктивной активации Т-лимфоцитов. Именно поэтому при пересадке кроветворных тканей отторжение МНС-совместимого трансплантата может произойти быстрее, чем МНС-несовместимого, поскольку Т-лимфоциты реципиента будут эффективнее работать с АПК донорского происхождения (как с «родными» по МНС). Кроме того, лимфоциты донора могут начать атаковать клетки организма реципиента, вызывая реакцию «трансплантат против хозяина».

ИММУНОПРИВИЛЕГИРОВАННЫЕ ТКАНИ

В организме есть анатомические зоны, в которых аккуратно вживлённый трансплантат при определённых условиях не отторгается. Эти зоны называют иммунопривилегированными. У человека такими местами служат мозг, передняя камера глаза, беременная матка и семенники.

Первоначальное предположение о том, что антигены этих тканей не покидают своих мест и недоступны для распознавания Т-лимфоцитами, не подтвердилось: антигены тканей из привилегированных мест покидают их, однако действительно не совсем так, как во всех остальных органах. А именно — антигены минуют классический лимфатический дренаж; иммунопривилегированные органы отграничены особыми барьерами, клетки которых продуцируют иммуносупрессорные цитокины (ТФР β) или экспрессируют много Fas-лиганда, убивающего проникающие в них активные лимфоциты.

С клинической точки зрения существенно, что именно ткани из иммунопривилегированных мест чаще прочих становятся объектом аутоиммунного повреждения (например, демиелинизирующие заболевания мозга, включая рассеянный склероз, симпатическая офтальмия).

ИММУННАЯ СИСТЕМА И ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Не одно десятилетие глюкокортикоиды применяют в качестве противовоспалительных лекарственных средств, причём при патологиях с очевидным вовлечением в патогенез иммунной системы — ревматические, аутоиммунные, аллергические заболевания. Глюкокортикоиды облигатно вовлечены в лимфопозез и иммуногенез.

Мишени глюкокортикоидов

- **Тимус.** Источником глюкокортикоидов, воздействующих на лимфоциты, служат не только надпочечниковые железы — глюкокортикоиды синтезируются и эпителиальными клетками тимуса. Другими словами, в тимусе создаётся нужная локальная концентрация глюкокортикоидов, необходимая для индукции апоптоза ≈ 95 – 99% тимоцитов при позитивной и негативной селекции.
- **Лимфоидная периферия.** Главный эффект физиологических концентраций системных глюкокортикоидов на лимфоциты в периферических тканях — индукция апоптоза активированных лимфоцитов: глюкокортикоиды служат исполнителями индуцированной активацией клеточной смерти (AICD).

Эффекты глюкокортикоидов. В фармакологических концентрациях глюкокортикоиды вызывают следующие эффекты:

- стимулируют в активированных лимфоцитах и эозинофилах эндонуклеазы, разрушающие ДНК в межнуклеосомных участках, что заканчивается апоптозом клеток;
- ингибируют биосинтез ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ФНО α , GM-CSF, что приводит к ослаблению воспалительных процессов, зависимых от этих цитокинов;
- подавляют NO-синтазу и, следовательно, снижают зависимую от оксида азота альтерацию тканей, в том числе стенки кровеносных сосудов;
- ингибируют фосфолипазу А2 и циклооксигеназу 2-го типа, необходимые для синтеза простагландинов и лейкотриенов. Как следствие, происходит

угнетение воспалительных процессов и спазмов гладкой мускулатуры, зависящих от этих липидных медиаторов;

- угнетают экспрессию молекул межклеточной адгезии, что приводит к снижению экстравазации лейкоцитов и миграции их в очаги воспаления.

Побочные эффекты. Наиболее очевидные побочные эффекты применения терапевтических доз глюкокортикоидов состоят в задержке в организме натрия (а следовательно, и воды), увеличении массы тела, проявлении симптомов диабета, потере минеральных веществ из костей, истончении кожи (а следовательно, и ухудшении её барьерных свойств).